Aus dem Pathologischen Institut des Lehrkrankenhauses Friedrichshafen der Universität Tübingen

Direktor: Professor Dr. med. K. R. Loewe

Bindegewebe der Leber - eine morphometrische Untersuchung

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät (Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von
Tilman Hilber
aus
Augsburg
1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547616_0011

Aus dem Pathologischen Institut des Lehrkrankenhauses Friedrichshafen der Universität Tübingen

Direktor: Professor Dr. med. K. R. Loewe

Bindegewebe der Leber - eine morphometrische Untersuchung

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät (Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von
Tilman Hilber
aus
Augsburg
1983

Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. H. Ritter
I. Berichterstatter:	Professor Dr. med. K. R. Loewe
II. Berichterstatter:	Professor Dr. med. H.-V. Gärtner

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALT

I.	EINLEITUNG	1
II.	MATERIAL UND METHODE	9
III.	ERGEBNISSE	13
IV.	DISKUSSION	35
V.	ZUSAMMENFASSUNG	40
	LITERATURVERZEICHNIS	41
	DANKSAGUNG	46
	LEBENSLAUF	47

I. EINLEITUNG

1. Die normale Bindegewebsverteilung

Die Leber enthält sehr wenig Bindegewebe. Es folgt dem Verlauf der Gefäße und Gallengänge bis zum Rande der Leberläppchen, in deren Inneren es sich in ein Gitterfasergerüst auflöst. Die mit Peritonealepithel überzogene Kapsel der Leber, die Glisson'sche Kapsel, hängt mit dem Bindegewebsgerüst innerhalb der Leber selbst zusammen (38).

Die Glisson'sche Kapsel ist durchschnittlich 50 bis 60 µm dick. Sie besteht aus Lagen von Kollagenfasern und elastischen Fasern. In der Tiefe geht sie in eine schmale Zone locker gebauten, Gefäße und Gallengänge enthaltenden Gewebes über. Da das Kapselgewebe mit dem zwischen den Leberläppchen befindlichen Bindegewebe zusammenhängt, ist die Leberkapsel nicht verschieblich (1).

Die Gliederung der Leber in morphologische und funktionelle Einheiten, die Leberläppchen, wird vom Verhalten der Blutgefäße bestimmt. Leberzellbalken und Blutkapillaren sowie Gallekapillaren und das Gitterfasergerüst bilden ineinandergewobene dreidimensionale Strukturen, die die Leberläppchen aufbauen.

Die Läppchen der menschlichen Leber sind durch wenige kollagene Fasern unscharf voneinander getrennt. Sie entwickeln allerdings örtlich etwas betontere Bindegewebszwickel (Glisson'sche Dreiecke bzw. Portaltrakte). In ihnen liegt ein Ast der Vena portae, ein Leberarterienast und ein Gallengang (Trias) (46).

Für die Beurteilung des Bindegewebsgehaltes der Leber ist darüber hinaus der Disse'sche Raum von Bedeutung, der kapilläre Spalt zwischen Leberepithelien und Leberkapillaren, der Retikulinfasern und

Bindegewebszellen enthält (18, 24, 40).

Die mikroskopische Beobachtung der oben kurz beschriebenen Bindegewebsstrukturen dient als diagnostisches Kriterium und zur Verlaufskontrolle unterschiedlichster Lebererkrankungen. Dabei spielt Grad, Art und Ort der Bindegewebsvermehrung die entscheidende Rolle.

2. Die pathologische Bindegewebsverteilung

H. THALER beschreibt die Leberfibrose und Lebercirrhose als Folgezustände entzündlich-degenerativer Leberkrankheiten. Von Fibrose spricht man, wenn bei erhaltener Läppchenstruktur der Bindegewebsgehalt des Organs erhöht ist. Führt die Fibrose zu einer Verbreiterung der Glisson'schen Scheiden, sehen wir die portale Fibrose.
Die intralobuläre Fibrose zeigt sich in einem Parenchymschwund, der durch Narbengewebe ersetzt wird. Zur persinusoidalen Fibrose schließlich kommt es, wenn kollagene Fibrillen im Disse'schen Raum auftreten.
Nach der Krankheitsursache werden hepatitische, cholangitische und Stauungs-Fibrose unterschieden.
Ist nun die Läppchenarchitektur nur gestört, aber nicht zerstört, so handelt es sich um eine Fibrose, d.h. um eine klinisch nahezu bedeutungslose Defektheilung (41).

Eine Leberfibrose kann als Folge des postnekrotischen Zellkollapses oder durch Neubildung von Bindegewebe entstehen.
Nach H. POPPER muß man, vom histoarchitektonischen Standpunkt aus gesehen, die Bindegewebsbündel, die im Prinzip unidimensional sind, von zweidimensionalen Septen und dreidimensionalen Narben unterscheiden.

Erstens befinden sich im Disse'schen Raum unter normalen Umständen nur wenige Kollagenfibrillen, die in Gruppen in den Rinnen der

persinusoidalen Hepatozytenmembran liegen. Bei Leberzellschädigung vermehren sich diese Fibrillen, so daß die Hepatozyten, die ihre persinusoidalen Mikrovilli verloren haben, von einem Bindegewebsmantel umgeben werden. Dieser Prozeß wird durch die Bildung einer perihepatozytären Basalmembran eingeleitet, die im normalen Läppchenparenchym fehlt. Ein Beispiel hierfür sind die Rosetten der chronisch-aggressiven Hepatitis.
Zweitens häufen sich kollagene Fibrillen um proliferierende Gallenduktuli, die auch normalerweise eine Basalmembran haben.
Drittens sind Kollagenfibrillen mit der Basalmembran von Kapillaren verbunden, die sich normalerweise nur in den Portalfeldern befinden, unter pathologischen Umständen aber in das Läppchenparenchym einwachsen können.
Viertens häufen sich Fibrillen um Makrophagen, die verschiedene Substanzen, wie z.B. Hämosiderin speichern. Solche Zellen haben eine sehr lange Lebenszeit. Die Fibrillenbildung um Makrophagen ist die Hauptursache für die Fibrose bei Hämochromatose und auch bei Fettgranulomen im Leberparenchym.
Schließlich weist H. POPPER auf die portale Fibrose hin, deren Mechanismus sich kaum von Bindegewebsvermehrungen in anderen Organen unterscheidet. Hier sind, z.B. bei nicht infizierter mechanischer Cholestase, Fibroblasten mikroskopisch leicht erkennbar (28).

Die Entstehung der Leberfibrose kann in drei Stadien eingeteilt werden (29): Synthese, Reifung und Abbau des Kollagens.

Das erste Stadium ist die Stimulierung der Zellen zur Synthese von Kollagen und Grundsubstanzen, z.B. Proteoglykane und Glykoproteine. Die Prototypen der hierfür verantwortlichen Zellen sind die Fibroblasten. Im Elektronenmikroskop zeigen sie ein ausgedehntes rauhes endoplasmatisches Retikulum, dessen erweitertes Lumen flaumiges Material

enthält. Im Zytoplasma sind Fibrillen zu sehen, die an der Zellmembran in Kollagenfibrillen - mit der charakteristischen Periodizität dieses Proteins - überzugehen scheinen und sich zu Bündeln anhäufen.

Der zweite Prozeß ist die extrazelluläre Fällung und Reifung des sezernierten Kollagens. Dabei ordnen sich die Kollagenmoleküle überlappend zu Fibrillen und diese richten sich in Fasern und Bündeln aus, was mit einem Verlust der Extrahierbarkeit einhergeht. Es entsteht eine starre Struktur, die in die Grundsubstanz eingebettet ist und auf diese Weise die Stützfunktion des Bindegewebes erfüllen kann.

Das dritte Stadium ist der Abbau des alternden Kollagens mit unterschiedlicher Lebensdauer. Die Abbaurate hängt sowohl vom Einfluß der Zellen als auch von der Struktur der Bindegewebssubstanzen ab. Es handelt sich hierbei um Mesenchymzellen, Makrophagen und Fibroblasten. Zusätzlich wurde eine Phagozytose von Kollagenbruchstücken beobachtet.

Die Irreversibilität der Fibrose hängt von verschiedenen Faktoren ab. Mit Fortschreiten des Prozesses bilden sich epimerisierte Varianten der Proteoglykane, die gegen Enzyme refraktär sind. Die Zellzahl ist verringert, und hyaline Veränderungen des Kollagens verhindern den Übertritt in das septale Bindegewebe (29). Auch Sauerstoffmangel beeinträchtigt diesen Abbauprozeß - ein Mechanismus, der z.B. die Fibrose bei Stauungsleber erklärt (28, 30).

Bei weitergehender Schädigung, die auch die Läppchenarchitektur zerstört, resultiert ein knotiger Umbau der erhaltenen Parenchyminseln, der mit Narbenbildung und Umwandlung des Gefäßapparates einhergeht, die Lebercirrhose (42).

G. HOLLE definiert die Lebercirrhose als ein chronisches, durch degenerative und regenerative Veränderungen am Leberepithel und mesenchymale Reaktionen sowie Bindegewebsneubildung charakterisiertes

Leiden, das zum Umbau der Organstruktur, zur Änderung der Gefäßstruktur und zu zunehmender Funktionsminderung des Organs führt (12). Diese Definition geht über diejenige von RÖSSLE hinaus, der die Cirrhose lediglich als besondere Form der chronischen Hepatitis bzw. als bestimmte Art der entzündlichen Bindegewebsvermehrung ansah (34).

Schon GHON erkannte den Organumbau als das wesentliche Merkmal der Cirrhose (6). Unter der großen Anzahl der Definitionsversuche sei hier nur noch die von ROBBINS zitiert: "Die Lebercirrhose ist durch eine irreversible Veränderung der normalen Läppchenarchitektur charakterisiert, wobei das fibröse Bindegewebe in zunehmendem Maße knotige Parenchymbereiche von verschiedener Größe, über die gesamte Leber verteilt, umgibt" (35).

Um dem bunten morphologischen und ätiologischen Erscheinungsbild der Lebercirrhose gerecht zu werden, erarbeitete der 5. Panamerikanische Kongreß für Gastroenterologie in Havanna (1956) eine Klassifikation der Lebercirrhose. Der Vorschlag geht von einer dreifachen Einteilung der Lebercirrhose nach morphologisch-pathogenetischen, ätiologischen und funktionell-klinischen Gesichtspunkten aus. Die Klassifikation deckt sich in den meisten Punkten mit Vorstellungen anderer Autoren (13, 30, 31, 32, 34).

Klassifikation der Lebercirrhose (Internationales Komitee zur Klassifikation und Nomenklatur der Lebercirrhose) (12):

1. Morphologisch:
   a) portal
   b) postnekrotisch
   c) biliär

2. Ätiologisch:
   a) Unterernährung
   b) Äthylalkohol
   c) Virushepatitis
   d) Verschluß der extrahepatischen Gallenwege
   e) Herzinsuffizienz
   f) Hämochromatose
   g) kongenitale Syphilis

Ferner wurden folgende ätiologische Faktoren in Erwägung gezogen:
   a) toxische Substanzen
   b) spezifisches Granulationsgewebe
   c) Wurmbefall wie Schistosomiasis
   d) Störung des Kupferstoffwechsels

3. Funktionell:
   a) Leberinsuffizienz (Ikterus, Aszites, Koma, Laborbefunde)
   b) Portaler Hochdruck (Milztumor, Aszites, Venendruck)
   c) Aktivität der Erkrankung

Der Beurteilung von mesenchymalen Reaktionen in der Leber dienen verschiedene Untersuchungsmethoden:
An erster Stelle stehen Anamnese und klinischer Befund, gefolgt von laborchemischen Untersuchungen in Blutserum und Urin. Laparoskopie mit Leberpunktion und Leberblindpunktion mit der Methode nach MENGHINI dienen der Bestätigung und Abrundung der Diagnose. Viele Autoren betonen, daß nur die Kombination der verschiedenen Untersuchungen eine gesicherte Diagnose von Lebererkrankungen zuläßt, speziell in Bezug auf mesenchymale Prozesse (2, 3, 4, 33, 49). Vor allem die histologische Untersuchung der Biopsiezylinder läßt nicht unbedingt den Schluß auf das gesamte Organ zu (12). Auch technische Schwierigkeiten werden angegeben. So findet H. LINDNER in 21 % bei Lebercirrhosen falsche

bioptische Befunde. Ursache war unter anderem die Zerbröckelung und Kleinheit der gewonnenen Zylinder (20).

Im Rahmen dieser Arbeit soll versucht werden, die Leber bezüglich ihres Bindegewebsgehaltes im topographischen Vergleich zwischen Organzentrum, Organperipherie und Kapselbereich zu beurteilen.

Zunächst werden alle Leberpräparate durch Alter, Geschlecht, Todesursache, Grunderkrankung und pathologischen Leberbefund beschrieben.
Die, bei der lichtmikroskopischen Betrachtung gefundenen, altersspezifischen Veränderungen des Mesenchyms sollen anschließend Eingang in diese Untersuchung finden. Dabei wird, entsprechend der unterschiedlichen auf die menschliche Leber einwirkenden Noxen und entsprechend der altersspezifischen degenerativen Veränderungen, eine kontinuierliche altersabhängige Bindegewebszunahme erwartet.
Es stellt sich hierbei die Frage, ob diese Bindegewebszunahme in allen Leberbezirken, zentral, peripher und in der Kapsel, gleichmäßig ausgebildet ist.

Durch eine Methode, die nicht vom subjektiven Auge des das Präparat betrachtenden Untersuchers abhängig ist, sondern sich morphometrischer und damit reproduzierbarer und miteinander vergleichbarer Untersuchungsmittel bedient, sollen das Organzentrum, die Organperipherie und das Kapselgewebe untersucht und miteinander verglichen werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sollen statistisch erfaßt und auf ihre Signifikanz hin beurteilt werden. In gleicher Weise wird die Zunahme des Bindegewebes in Abhängigkeit vom Alter in den obengenannten Leberarealen untersucht und ausgewertet.

Weiter soll die Frage interessieren, ob die an den Leichenlebern durchgeführten Punktionen die Ergebnisse bestätigen können, die vorher durch die Untersuchung der Schnittpräparate gewonnen wurden. Die Punktionszylinder sollen hierzu ebenfalls aus den unterschiedlichen Organarealen entnommen werden.

Zur Untersuchung herangezogen werden Lebern eines zufällig ausgewählten Sektionsgutes. Es handelt sich jedoch nicht um eine Zufallsauswahl im statistischen Sinne. Die Auswahl erfolgte allein nach Maßgabe der Einwilligung Angehöriger zur Sektion und umfaßt siebzig Fälle, die sich nach Alter, Geschlecht, Todesursache, Grunderkrankung und pathologischem Leberbefund verteilen.

II. MATERIAL UND METHODE

Es wurden 70 menschliche Lebern eines zufällig ausgewählten Sektionsgutes untersucht. Dieses stellt jedoch keine Zufallsauswahl aller Verstorbenen dar. Es wurden sämtliche Lebern des Sektionsgutes eines bestimmten Zeitraums untersucht. Zwischen dem Zeitpunkt des Todes und der Probeentnahme lagen 24 bis 36 Stunden. Die Verstorbenen waren in Kühlräumen bei einigen Grad Celsius über Null gelagert worden.

Aus jeder Leber wurden 2 Gewebeproben entnommen, eingebettet in Paraffin, geschnitten und gefärbt.

Eine Probe wurde mit Hilfe einer Keilexzision aus dem linken Leberlappen gewonnen. Sie entstammt der Organperipherie und schließt Kapselanteile mit ein.

Die zweite Probe wurde der Tiefe des Organs entnommen. Bei 25 der 70 Lebern wurde in gleicher Weise peripher und zentral mit der Biopsie-Nadel jeweils ein Zylinder entnommen. Hierfür wurde die MENGHINI-Nadel verwendet, da sich diese Biopsiemethode seit ihrer Erfindung durch MENGHINI im Jahre 1957 (25) am besten in der Praxis bewähren konnte. Die Vorteile dieser Methode liegen in einer kurzen intrahepatischen Phase und einer geringen Traumatisation des Lebergewebes (21).

Bei der Punktion wurden 2 bis 3, 5 cm lange, scharf ausgestanzte Parenchymzylinder gewonnen. Bei der Entnahme aus der Organperipherie wurde darauf geachtet, die Probe im Bereich der üblichen Leberblindpunktion im siebten Interkostalraum in der Mitte zwischen vorderer und mittlerer Axillarlinie zu gewinnen (22, 43).

In einem Probegang werden verschiedene Färbungen getestet:

Die Färbung nach VAN GIESON,
die nach MASSON-GOLDNER und
die Silberimprägnierung nach GOMORI.

1. VAN GIESON-Färbung mit folgendem Ergebnis:

   Kerne schwarz, Bindegewebe rot, Zytoplasma gelb; der Nachteil besteht darin, daß die Präparate im Laufe der Zeit verblassen.

2. MASSON-GOLDNER-Färbung

   Die Original-Trichrom-Färbung von MASSON, die mit Eisenhämatoxylin und Säure-Fuchsin-Anilinblau arbeitet, ist von GOLDNER zu einer farbenprächtigen Modifikation abgewandelt worden, bei der auch statt Lichtgrün Säure-Fuchsin-Anilinblau genommen werden kann. Ergebnis:

   Kerne braunschwarz, Zytoplasma schwach-orange bis rot, Erythrozyten leuchtend rot. Fibrin rot, Bindegewebe und Schleim grün, Muskelgewebe blaßrot.

3. Silberimprägnierung nach GOMORI

   Die Versilberung histologischer Präparate bringt je nach Wahl der angewandten Methode verschiedene Feinstrukturen zur Darstellung. Besonders sind dazu feinste Fibrillen geeignet: Retikuläre Bindegewebsfasern (sogenannte Gitter- oder Silberfasern), Neurofibrillen, sowie Zellgrenzen von Deckepithelien, Nervenzellen, Neuroglia und Melanin. Dabei wird aus Metallsalzlösungen unter Reduktion das Metall (Silber) auf den Strukturanteilen niedergeschlagen, so daß bei Zellen Totalbilder durch Schwärzung ihrer gesamten Oberfläche zustande kommen.

Für unsere Zwecke erschien die MASSON-GOLDNER-Färbung am geeignetsten. Einfache Handhabung, das reiche Farbbild und gute Haltbarkeit gaben hier den Ausschlag.
Dabei stellt sich das Leberparenchym rot dar, während das Bindegewebe grün erscheint.

Die morphometrische Messung des Bindegewebsanteils erfolgt lichtmikroskopisch mit Hilfe einer Netzstrichplatte von LEITZ. Diese Netzstrichplatte ist quadratisch, hat eine Seitenlänge von 1 cm und ist in 400 quadratische Raster mit der Seitenlänge von 0, 5 mm eingeteilt. Sie ist in das Okular einzubauen und projiziert sich bei der Vergrößerung von 10-mal 4 als ca. 16 mm^2 großes Quadrat auf das Deckglas des Objektträgers und wird dort mit einem feinen Tuschestift als Schablone aufgezeichnet.
Die eigentliche Untersuchung findet bei der Vergrößerung von 10-mal 16 statt.
Das Raster im Okular läßt sich nun 16-mal in der Schablone aneinanderlegen. So können 6 400 Kästchen ausgezählt werden.

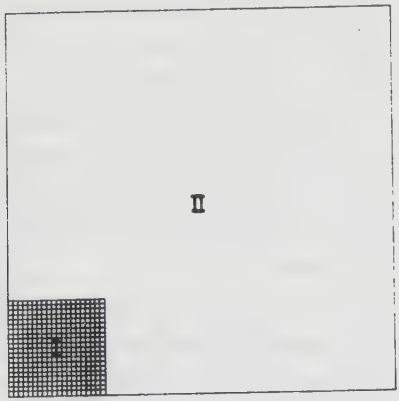

Abb. 1: I Netzstrichplatte; Vergrößerung 10 x 16
II Tuscheschablone; Vergrößerung 10 x 16

Die Schablone wird über das Präparat gelegt und nur die Quadrate werden ausgezählt, die ganz oder doch größtenteils über Bindegewebsstruk-

turen zu liegen kommen.
Die Bindegewebsmenge wird der Einfachheit halber in Prozent des innerhalb der Schablone liegenden Parenchymgewebes ausgedrückt. Bezugsgröße waren dabei 6 400 Kästchen, die durch ein Raster in die Schablone projeziert wurden. Morphometrisch wurde durch die Schablone ein repräsentativer Ausschnitt nach einer Durchmusterung des gesamten Präparates erfaßt. Gearbeitet wurde mit Prozentzahlen und Prozentdifferenzen, wobei wegen der gleichen Bezugszahl von 6 400 die negativen Prozentdifferenzen gleich den Prozenten der negativen Differenzen sind.

$$\text{Differenz der Relativwerte} = \frac{n_1}{n} - \frac{n_2}{n} = \frac{n_1 - n_2}{n} = \text{Relativwerte der Differenzen}$$

Bei den Präparaten der Punktionszylinder wird in ähnlicher Weise vorgegangen. Hier werden 4-mal 400 Quadrate bei der Vergrößerung von 10-mal 16 ausgezählt und das Bindegewebe wird in Prozent der damit erfaßten Parenchymteile ausgedrückt.
In 25 Fällen wird eine Beziehung des Mesenchymgehaltes zwischen peripher und zentral entnommenen Punktionszylindern hergestellt.
Zur Beschreibung des zur Untersuchung gelangten Sektionsgutes werden Alter, Geschlecht, Grundleiden und Todesursache herangezogen und graphisch dargestellt.
Statistisch beurteilt wird die altersentsprechende Zunahme des Bindegewebes sowohl in den Schnittpräparaten als auch in den zur Verfügung stehenden Punktionspräparaten. Es wird dabei sowohl die Bindegewebszunahme im Organzentrum als auch die in der Organperipherie und im Kapselgewebe berücksichtigt und miteinander verglichen. Zuletzt wird die Differenz zwischen der Bindegewebsmenge des Organzentrums zu der der Organperipherie sowie die Bindegewebsdifferenz des Organzentrums zur Organperipherie mit Kapselgewebe gebildet, graphisch dargestellt und statistisch beurteilt, um eine Aussage über ihre altersentsprechende Entwicklung machen zu können.

III. ERGEBNISSE

Es wurden 70 menschliche Lebern untersucht. 25 der Organe wurden bei Sektionen der Jahre 1974/75 im Pathologischen Institut Mannheim der Universität Heidelberg entnommen, 45 der Organe bei Sektionen im Pathologischen Institut des Lehrkrankenhauses Friedrichshafen in den Jahren 1977/78.

Für die Auswahl der Lebern waren weder die Krankengeschichte noch die Todesursache maßgeblich, so daß die Untersuchung an einem nicht systhematisch ausgewählten Sektionsgut vorgenommen wurde. 27 der zur Sektion gelangten Patienten waren weiblichen, 43 waren männlichen Geschlechts.

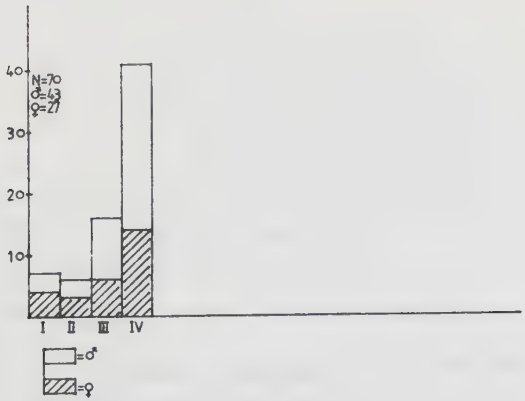

Abb. 2: Alter und Geschlecht der Patienten zum Zeitpunkt ihres Todes.

I 0 - 12 Kindheit: ♀ n - 4; ♂n = 3

II 13 - 25 Adoleszenz: ♀ n = 3; ♂n = 3

III 26 - 60 Erwachsenenalter: ♀ n = 6; ♂n = 10

IV 61 - 100 Senium: ♀ n = 14; ♂n = 27

In der Altersgruppe von 0 - 12 Jahren fanden sich 7 Patienten (4 ♀, 3 ♂), in der Altersgruppe von 13 bis 25 Jahren 6 (3 ♀, 3 ♂). Patienten. Zum Zeitpunkt ihres Todes waren 16 Patienten 25 bis 60 Jahre alt (6 ♀, 10 ♂). Das stärkste Kontingent stellte naturgemäß die Altersgruppe von 61 bis 100 Jahren mit 41 Patienten (14 ♀, 27 ♂).

In Abbildung 3 werden die Grunderkrankungen der Patienten dargestellt, unabhängig davon, ob sie zum Tode geführt haben oder nicht. Die Todesursachen, so wie sie auf den Sektionsprotokollen aufgeführt werden, zeigt Abbildung 4.

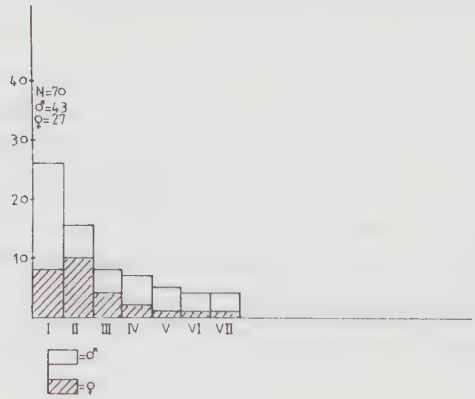

Abb. 3: Grunderkrankungen

I Herz- und Gefäßerkrankungen: ♀ n = 8; ♂ n = 18.
II Tumoren: ♀ n = 10; ♂ n = 6.
III Unfall, Suizid: ♀ n = 4; ♂ n = 4.
IV Magen-Darm-Erkrankungen: ♀ n = 2; ♂ n = 5.
V Lungenerkrankungen: ♀ n = 1; ♂ n = 4.
VI Nierenerkrankungen: ♀ n = 1; ♂ n = 3.
VII Entzündungen: ♀ n = 1; ♂ n = 3.

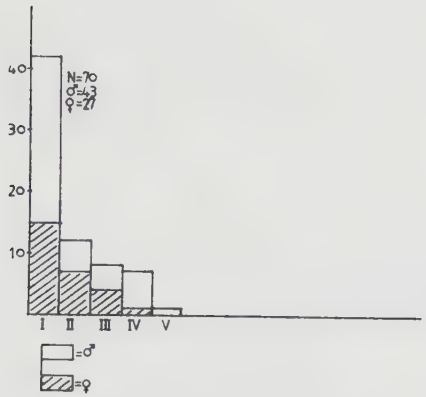

Abb. 4: Todesursachen

I Herz-Kreislaufversagen: ♀ n = 15; ♂n = 27.
II Tumoren: ♀ n = 7; ♂n = 5.
III Unfall, Suizid: ♀ n = 4; ♂n = 4.
IV Infektionserkrankungen: ♀ n = 1; ♂n = 6.
V Intoxikationen: ♀ n = 0; ♂n = 1.

Eine Sonderstellung nimmt in beiden graphischen Darstellungen der Kasten III ein, da hier Patienten subsummiert sind, die durch Unfälle beziehungsweise Suizide umgekommen sind. In diesen Fällen wurden im Sektionsbericht keine Angaben zu den Grunderkrankungen gemacht.

In 57 Fällen ergaben makroskopische und mikroskopische Untersuchungen auffällige Leberbefunde; siehe Abbildung 5.

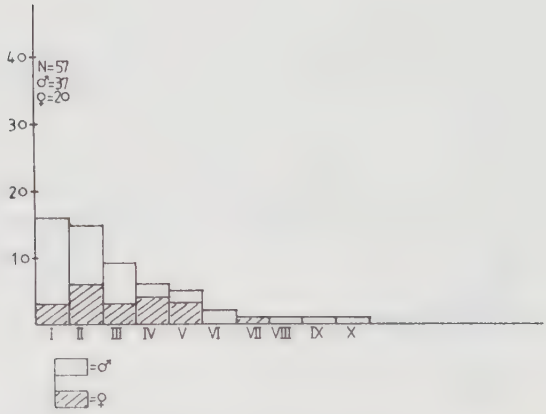

Abb. 5: Pathologische Leberbefunde

I	Chronische Stauung: ♀ n = 3; ♂n = 13.
II	Chronische Stauung und Verfettung: ♀ n = 6; ♂n = 9.
III	Akute Stauung: ♀n = 3; ♂n = 6.
IV	Leberverfettung: ♀ n = 4; ♂n = 2.
V	Metastasenleber: ♀ n = 3; ♂n = 2.
VI	Leberabszeß: ♀ n = 0; ♂n = 2.
VII	Leberruptur: ♀ n = 1; ♂n = 0.
VIII	Cholangitis: ♀ n = 0; ♂n = 1.
IX	Akute Stauung und Verfettung: ♀ n = 0; ♂n = 1.
X	Cirrhose: ♀ n = 0; ♂n = 1.

Hier überwiegen die akuten und chronischen Stauungszeichen mit und ohne Verfettung. In die Altersgruppe von 61 bis 100 Jahren allein entfallen 14 männliche und 9 weibliche Leberpräparate, die Anzeichen einer chronischen Stauung zeigen. Das entspricht 56 % der in dieser Altersgruppe untersuchten Patienten, das heißt 52 % der weiblichen und 64 % der männlichen. Bemerkenswert ist, daß sich nur eine feinknotige Cirrhose im Untersuchungsgut befand, jedoch weder eine chro-

nische noch eine akute Hepatitis. In 5 Fällen fand sich eine metastatisch veränderte Leber, wobei sich in 2 Fällen nur eine flächenhaft begrenzte Beteiligung der Leberkapsel zeigte, in den 3 anderen Fällen jedoch ausgedehnte, über das ganze Organ verteilte Metastasenbildung. Fibrotische Veränderungen wurden noch im Rahmen einer Cholangitis bei Cholelithiasis und bei einer chronisch gestauten Fettleber bei Diabetes mellitus gesehen.

Die Abbildungen 6 bis 9 stellen den prozentualen Unterschied der errechneten Bindegewebsmenge im Vergleich zwischen peripherem und zentralem Bindegewebe, geordnet nach verschiedenen Altersgruppen und Geschlecht, dar. Das Kapselgewebe wurde hierbei unberücksichtigt gelassen. Das Überwiegen des peripheren Bindegewebes wird durch die Säulen im positiven Bereich graphisch dargestellt. Die Säulen im negativen Bereich veranschaulichen das Überwiegen des zentralen Bindegewebes.

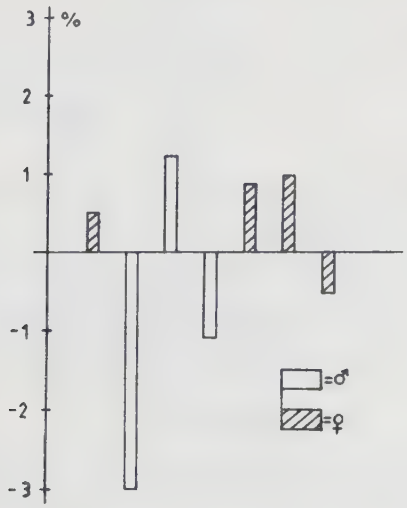

Abb. 6: Differenz zwischen peripherem und zentralem Bindegewebe der Leber in Prozent. n = 7.

Altersgruppe I

In der Altersgruppe von 0 bis 12 Jahren war in 4 Fällen das in der Organperipherie enthaltene Bindegewebe vermehrt, in 3 Fällen überwog der zentrale Anteil (siehe Abbildung 6).

Die 12 bis 25-Jährigen zeigen in 4 Fällen eine Vermehrung des zentralen Bindegewebes, während sich in 2 der sezierten Lebern dieser Altersgruppe in der Organperipherie vermehrt Bindegewebe feststellen ließ (siehe Abbildung 7).

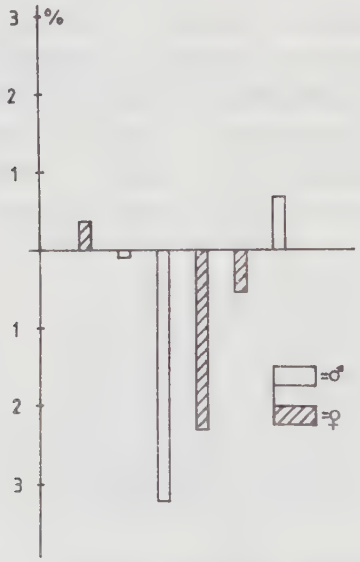

Abb. 7: Differenz zwischen peripherem und zentralem Bindegewebe der Leber in Prozent. n = 6.

Altersgruppe II

Die Abbildung 8 bringt die Altersklasse vom 26. bis zum 60. Lebensjahr zur Darstellung. In 9 Fällen überwiegt das zentrale Bindegewebe,

in 7 untersuchten Schnitten der periphere Bindegewebsanteil.

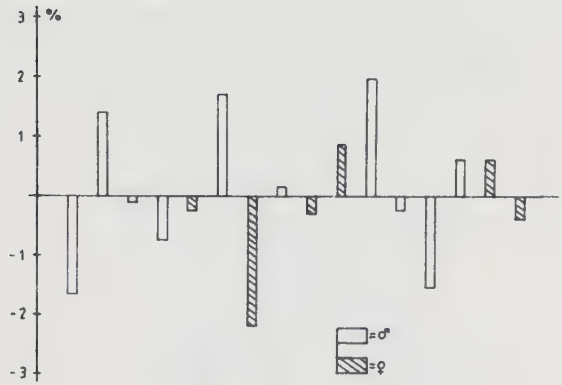

Abb. 8: Differenz zwischen peripherem und zentralem Bindegewebe in Prozent. n = 16.
Altersgruppe III

Die Altersgruppe des Seniums (siehe Abbildung 9) zeigt bei 24 der untersuchten Präparate eine Vermehrung des peripheren Bindegewebes.
16 Lebern enthielten zentral vermehrt Bindegewebe. In einem Fall konnte kein Unterschied festgestellt werden.

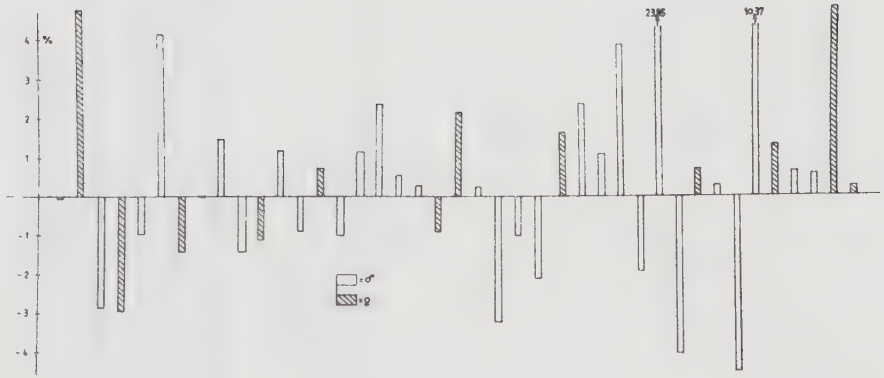

Abb. 9: Differenz zwischen peripherem und zentralem Bindegewebe der Leber in Prozent. n = 39.

Altersgruppe IV

Die Darstellung der Abbildungen 10 bis 13 zeigt den Unterschied der peripheren zu der zentralen Bindegewebsverteilung unter Berücksichtigung des Kapselbindegewebes. Hier überwiegt bei 60 der untersuchten Leberpräparate die periphere Bindegewebsmenge, das entspricht 85,7 % des gesamten Untersuchungsgutes. In 10 Fällen, entsprechend 14,3 %, war das zentrale Bindegewebe vermehrt.

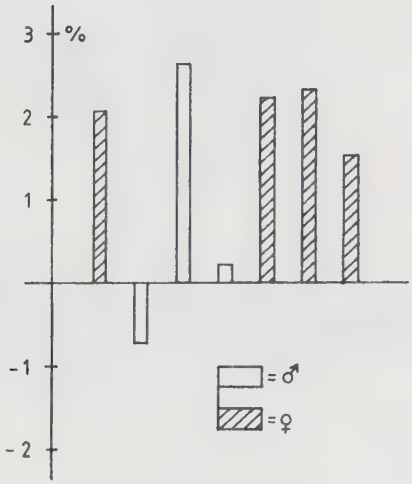

Abb. 10: Differenz zwischen der Summe aus peripherem Bindegewebe plus Kapselbindegewebe und zentralem Bindegewebe der Leber in Prozent. n = 7.

Altersgruppe I

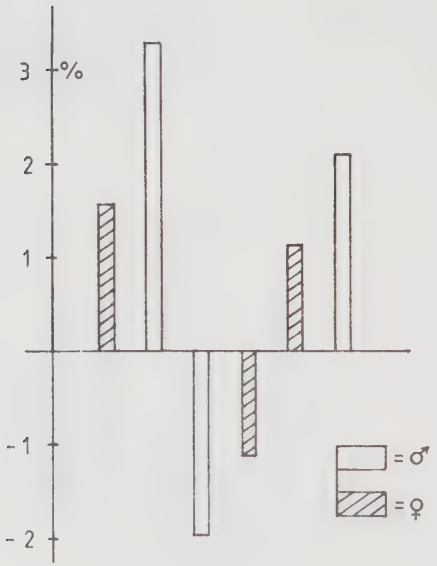

Abb. 11: Differenz zwischen der Summe aus peripherem Bindegewebe plus Kapselbindegewebe und zentralem Bindegewebe der Leber in Prozent. n = 6.

Altersgruppe II

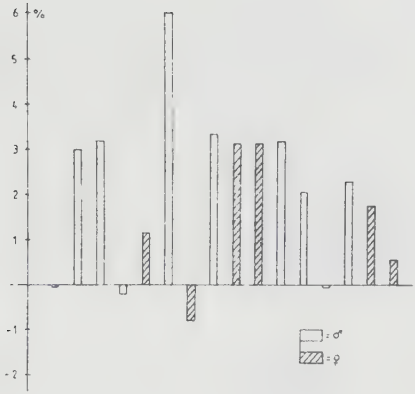

Abb. 12: Differenz zwischen der Summe aus peripherem Bindegewebe plus Kapselbindegewebe und zentralem Bindegewebe der Leber in Prozent. n = 16.

Altersgruppe III

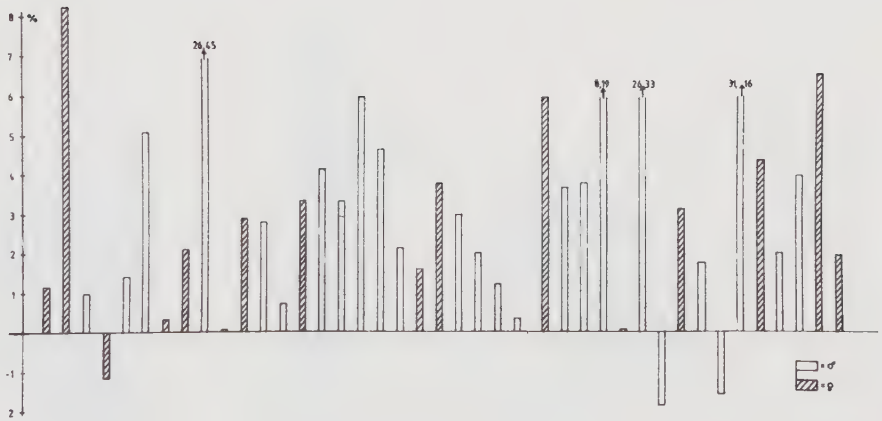

Abb. 13: Differenz zwischen der Summe aus peripherem Bindegewebe plus Kapselbindegewebe und zentralem Bindegewebe der Leber in Prozent. n = 39.

Altersgruppe IV

Die folgenden Abbildungen zeigen die altersabhängige Zunahme des Bindegewebes in peripherem und zentralem Leberanteil (siehe Abbildung 14 bis 15 b), darüber hinaus die prozentuale Zunahme des Kapselgewebes (siehe Abbildung 16 a und 16 b), und die Zunahme der Differenz zwischen dem Bindegewebe der Organperipherie - unter Berücksichtigung des Kapselbindegewebes - und dem zentralen Bindegewebe.

Zur Veranschaulichung wurde durch die entsprechenden Punktewolken (siehe Abbildung 14 a, 15 a, 16 a, 17 a) eine Regressionsgerade gezeichnet, die sich aus folgender Formel berechnen ließ (8):

$$y = f(x) = a + bx$$

$$a = \bar{y} - b\bar{x}$$

$$b = \frac{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})^2}$$

Extremwerte (Ausreißer) wurden hier unberücksichtigt gelassen. Es handelt sich dabei um pathologische Leberbefunde im Sinne einer Fibrosierung des gesamten Organs.

Als Maß für die Stärke des linearen Zusammenhangs wurde der Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient von BRAVAIS-PEARSON

(r_{xy}) nach folgender Formel berechnet:

$$|r_{xy}| = \frac{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})^2 \cdot \sum_{i=1}^{n} (y_i - \bar{y})^2}} \; ; \; [-1 < r < +1]$$

Für die Sicherheit dieses Zusammenhangs legten wir folgende Prüfgröße zugrunde:

$$|T| = r_{xy} \cdot \sqrt{\frac{n-2}{1-r_{xy}^2}} \approx \text{t-verteilt mit } df = n-2$$

Es ergibt sich, daß die prozentuale Zunahme des Bindegewebes in der Organperipherie der Leber in etwa der des Organzentrums entspricht, wobei sich die Mittelwerte der Bindegewebsmenge entsprechen (siehe Abbildung 14 a und 15 a). Die Regressionsgerade der Darstellung des Kapselbindegewebes (siehe Abbildung 16 a) deutet mit einer Steigung von 0, 013 auf die nur wenig ausgeprägte altersabhängige Vermehrung

des Bindegewebes hin. Die Punktewolke und Regressionsgerade in Abbildung 17 a zeigt wiederum eine altersabhängige Zunahme der Differenz zwischen dem peripheren Leberbindegewebe - unter Berücksichtigung des Kapselgewebes - und dem zentral vorhandenen Bindegewebe.

Die optisch geringen Steigungen der Geraden sind die Folge der unterschiedlichen Maßstäbe.

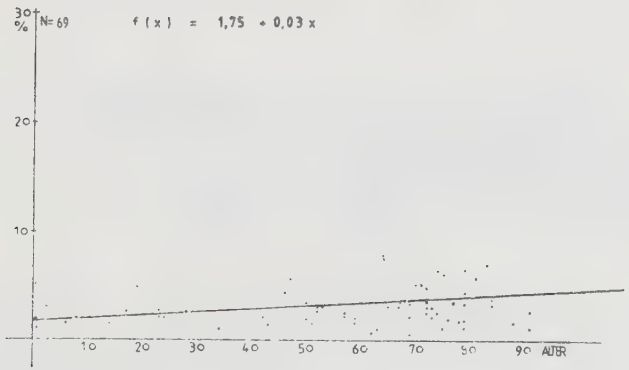

Abb. 14 a: Die altersabhängige Zunahme des zentralen Bindegewebes, dargestellt durch Punktewolke und Regressionsgerade.

$r_{xy} = 0,25; \alpha < 0,05$

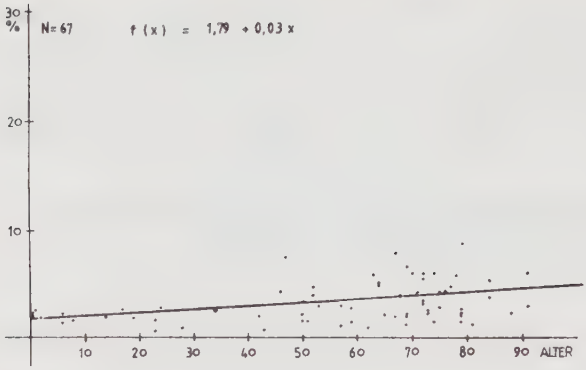

Abb. 15 a: Die altersabhängige Zunahme des peripheren Bindegewebes, dargestellt durch Punktewolke und Regressionsgerade.

$r_{xy} = 0,35; \alpha < 0,01$

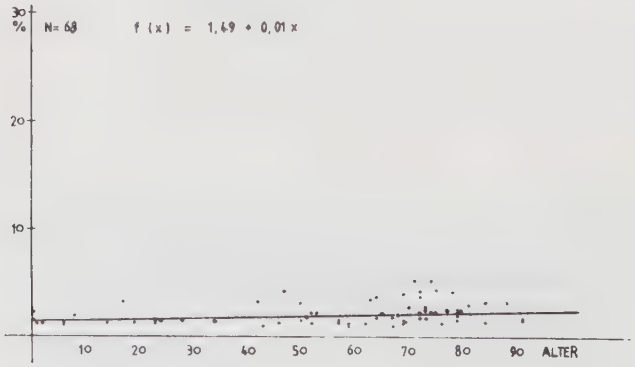

Abb. 16 a: Die altersabhängige Zunahme des Kapselbindegewebes, dargestellt durch Punktewolke und Regressionsgerade.

$r_{xy} = 0,31; \alpha < 0,01$

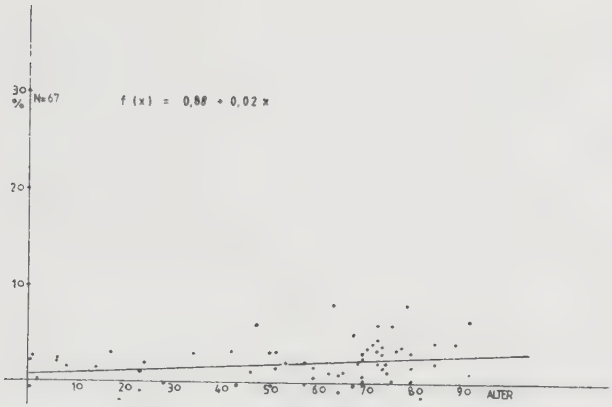

Abb. 17 a: Die altersabhängige Zunahme der Differenz zwischen der Summe von peripherem Bindegewebe plus Kapselbindegewebe und zentralem Bindegewebe, dargestellt durch Punktewolke und Regressionsgerade.

$r_{xy} = 0,27; \alpha < 0,05$

Der Versuch einer zusätzlichen Veranschaulichung der Ergebnisse wird in den Abbildungen 14 b, 15 b, 16 b und 17 b unternommen. Die graphischen Darstellungen zeigen die auf die einzelnen Altersgruppen bezogene durchschnittliche prozentuale Bindegewebszunahme der verschiedenen Organteile. In der Altersgruppe von 61 bis 100 Jahren imponiert hier der deutliche Unterschied zwischen zentralem und peripherem Bindegewebe von 2, 5 % (siehe Abbildung 14 b und 15 b).

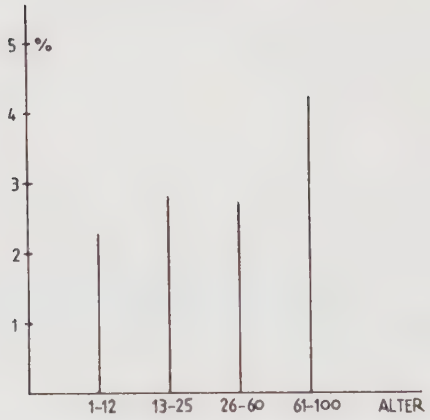

Abb. 14 b: Zunahme des zentralen Bindegewebes, bezogen auf die vier Altersgruppen. n = 70.

Abb. 15 b: Zunahme des peripheren Bindegewebes, bezogen auf die vier Altersgruppen. n = 70.

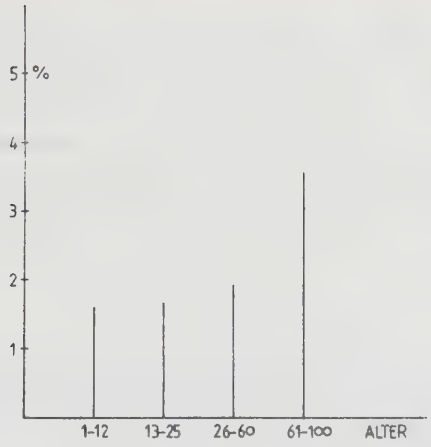

Abb. 16 b: Zunahme des Kapselbindegewebes, bezogen auf die vier Altersgruppen. n = 70.

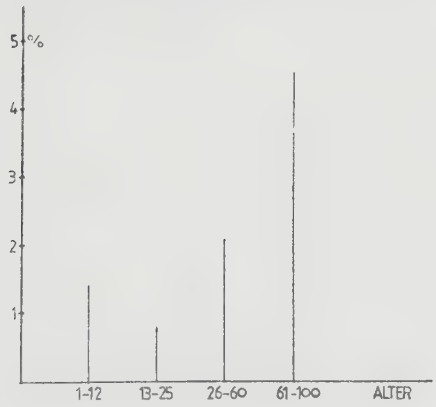

Abb. 17 b: Zunahme der Differenz zwischen der Summe aus peripherem Bindegewebe plus Kapselbindegewebe und zentralem Bindegewebe, bezogen auf die vier Altersgruppen. n = 70.

Aus der Untersuchung der 50 Leberpunktate, 25 jeweils zentral und peripher entnommen, konnten keine sicheren Ergebnisse gewonnen werden. In keinem der 25 - aus der Organperipherie entstammenden - Präparate konnte mit Sicherheit Kapselgewebe festgestellt werden. Bei 5 dieser Punktate wurde keinerlei Bindegewebe gesehen. Dies trifft ebenso auf 2 der zentral entnommenen Punktate zu. In einem Fall konnte weder peripher noch zentral Bindegewebe festgestellt werden.

In Abbildung 18, 19 und 20 wird dies verdeutlicht. Sowohl in den peripher als auch in den zentral entnommenen Punktionszylindern ließ sich nur wenig Bindegewebe feststellen. Hier war keine deutliche altersabhängige Zunahme des Bindegewebes festzustellen, wie die nur geringfügige Steigung der Regressionsgeraden durch die Punktewolke zeigt.

Auch die Differenz aus peripherem und zentralem Bindegewebe in den Leberpunktaten konnte die in Abbildung 17 a dargestellten Ergebnisse nicht bestätigen. Hier verläuft die Regressionsgerade zur Abszisse nahezu parallel.

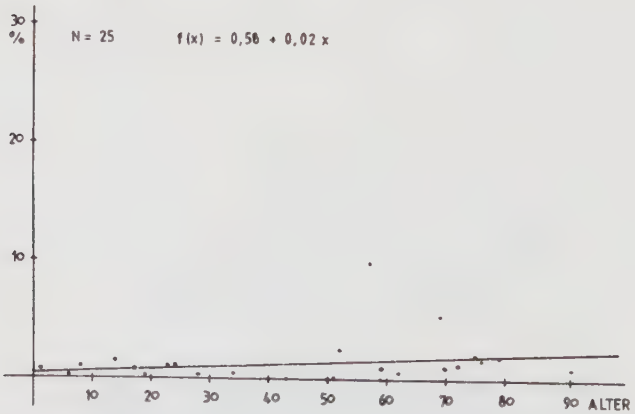

Abb. 18: Zentrales Bindegewebe im Leberpunktat, dargestellt durch Punktewolke und Regressionsgerade.

$r_{xy} = 0,27$; nicht signifikant

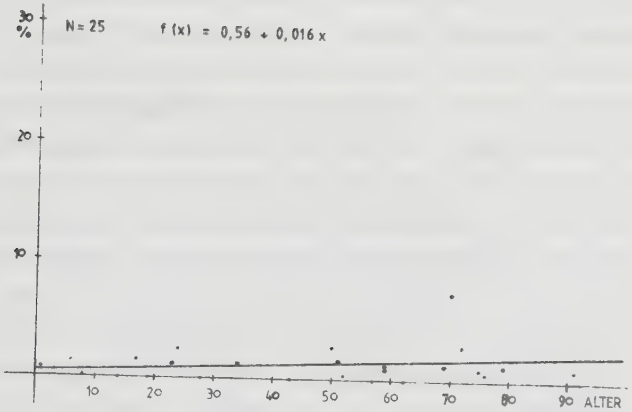

Abb. 19: Peripheres Bindegewebe im Leberpunktat, dargestellt durch Punktewolke und Regressionsgerade.

r_{xy} = 0, 23; nicht signifikant

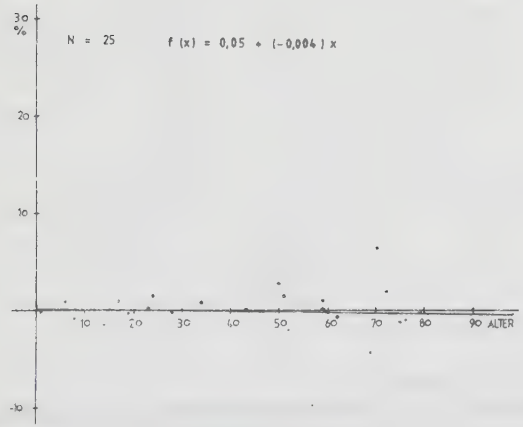

Abb. 20: Differenz zwischen zentralem und peripherem Bindegewebe, dargestellt durch Punktewolke und Regressionsgerade.

r_{xy} = 0, 04; nicht signifikant

Die in Abbildung 21 dargestellte Differenz zwischen dem in den Leberpunktaten gefundenen peripheren und zentralen Bindegewebe ist daher nur zum Teil zu verwerten. Bei dem mit A gekennzeichneten Punktat konnte weder peripher noch zentral Bindegewebe festgestellt werden. Bei Präparat B wurde in der Peripherie keinerlei Bindegewebe festgestellt, während zentral ein großes Gefäß mit reichlich perivaskulärem Bindegewebe zur Darstellung kam. Das mit C gekennzeichnete Präparat entstammt einer Metastasenleber, die weitgehende fibrotische Veränderungen aufwies. Letztlich ist mit D das Punktat einer Leber bezeichnet, die von einer portalen Fibrose betroffen war, wobei das Schnittpräparat jedoch ausgewogene Bindegewebsverhältnisse darstellt. Die Untersuchung der Punktate läßt keine Rückschlüsse auf eine altersentsprechende Entwicklung des Bindegewebsgehaltes der verschiedenen Leberanteile zu.

Abb. 21: Punktionszylinder
Differenz zwischen peripherem und zentralem Bindegewebe der Leber in Prozent. n = 24.

IV. DISKUSSION

Zahlreiche Veröffentlichungen der letzten Jahre beschäftigen sich mit chronisch-degenerativen Veränderungen der Leber mit Beteiligung des Bindegewebes (5, 11, 14, 26, 27, 40, 45). Eine große Rolle spielt der alkohol-toxische Leberschaden (5, 14, 39, 45, 48), ebenso wie die toxische Wirkung chemischer Stoffe auf die Leber (17, 27), sowie mesenchymale Reaktionen infolge entzündlicher Lebererkrankungen (5, 9, 15, 37). Lediglich die Arbeit von M. L. GHOSH und J. L. EMERY beurteilt den Gehalt an Bindegewebe in kindlichen gesunden Lebern im Vergleich zwischen linkem und rechtem Leberlappen (7). Diese Untersuchungen an 200 Kindern in der Altersgruppe von 0 bis 12 Jahren ergibt ein Überwiegen des Bindegewebsgehaltes des linken Leberlappens. Die Lokalisation des Bindegewebes innerhalb des Organs wurde jedoch nicht berücksichtigt und keine Unterscheidung zwischen den Randzonen und der Tiefe der Leber getroffen. Hier setzt die vorliegende Arbeit an.

Die an dem vorliegenden Sektionsgut durchgeführten Untersuchungen bestätigen, daß mit zunehmendem Alter der durchschnittliche Bindegewebsgehalt sowohl im Organzentrum als auch in der Organperipherie der Leber ansteigt (siehe Abbildung 14 a, 15 a). Dieses Ergebnis entspricht auch, abgesehen von krankhaften Befunden wie Fibrose und Cirrhose, den vielfältigen Noxen, die im Verlaufe des Lebens auf das Organ einwirken.

Chronisch-degenerative Veränderungen der Leber, der alkoholtoxische Leberschaden, toxische Einwirkungen von chemischen Substanzen, mesenchymale Reaktionen infolge von entzündlichen Lebererkrankungen führen, abhängig von der individuellen Empfindlichkeit, dem Ernährungszustand und der Dauer der Einwirkung der Noxe zu fibrotischen Veränderungen der Leber. Dabei kommt es zur Verbreiterung periportaler Felder, zur Bildung von Bindegewebssepten, die das Parenchym durch-

ziehen und zur Vermehrung mesenchymaler Zellen (27).

Die Untersuchung der Bindegewebsmenge in der Organperipherie ohne morphometrische Berücksichtigung des Kapselbereiches konnte im Vergleich zum Organzentrum keinen Unterschied sicherstellen.

Die altersabhängige Zunahme der Bindegewebsmenge in der Organperipherie entsprach bei den hier vorliegenden Untersuchungen also der des Organzentrums (siehe Abbildung 14 a, 15 a).

Zur weiteren Veranschaulichung dieses Befundes dienen im Ergebnisteil der Arbeit die Abbildungen 6 bis 9. Auf diese Weise läßt sich mit einem Blick übersehen, daß sich die Differenzen zwischen peripherem und zentralem Bindegewebe jeweils entsprechen.

Wird jedoch bei der Beurteilung zusätzlich das Kapselgewebe morphometrisch erfaßt, so überwiegt in 85, 7 % der untersuchten Lebern das Bindegewebe der Organperipherie im Vergleich zum Organzentrum (siehe Abbildung 10 bis 13, 17 a). Interessant hierbei ist, daß sich der Bindegewebsanteil der Leberkapsel mit zunehmendem Alter nur geringfügig vermehrt, sich in diesem Bereich also degenerative Veränderungen weniger manifestieren als im gesamten Organ.

Nach THALER versagt die Leberbiopsie-Methode nach MENGHINI vor allem dort, wo es durch Aspiration nicht gelingt, Lebergewebe überhaupt oder in ausreichender Menge für eine Untersuchung zu erhalten. Vor allem bei der Gewinnung von Biopsiestanzen aus cirrhotischen Lebern wurde die Befunderhebung durch die unzureichende Materialgewinnung erschwert (43).

Auch an anderen Stellen in der Fachliteratur wird betont, daß die blinde Biopsie der Leber allein nicht immer ausreichend ist für eine stichhaltige Befunderhebung. Sie erbringt nicht mit zuverlässiger Regelmäßigkeit ein für die gesamte Leber charakteristisches Gewebe

und die Beschaffenheit des Biopsiezylinders gestattet keine Rückschlüsse auf den tatsächlichen bindegewebigen Umbau der untersuchten Leber (13, 26).

HÜBNER macht darauf aufmerksam, daß, obwohl die intravitale Leberpunktion in den vergangenen Jahren eine zunehmende Verbreitung erfahren hat, bisher auf die unterschiedlichen Befunde zwischen intravital gewonnenem Punktionsmaterial und Biopsiezylindern, die unter Sicht an Leichenlebern entnommen werden kaum aufmerksam gemacht wird. Die Histologie des am Patienten gewonnenen Leberpunktates gegenüber der Sektionshistologie habe den Nachteil, daß mit der Punktion in vivo in der Regel nur ein schmaler Zylinder gewonnen wird, dessen Länge und Repräsentativität nicht nur von der Geschicklichkeit des Klinikers sondern auch von der jeweiligen Beschaffenheit des Lebergewebes abhängig ist. Es sei naheliegend, daß zum Beispiel ein kleiner Punktionszylinder nur eine unvollständige Aussage über das Ausmaß und den Charakter des cirrhotischen Umbaus der untersuchten Leber gestattet (13).

Die oben aufgeführten kritischen Anmerkungen anderer Autoren zur intravitalen Leberpunktion und ihrer klinisch verwertbaren Aussagekraft werden in dieser Arbeit durch die Untersuchungsergebnisse von 25 sowohl zentral als auch peripher punktierten Leichenlebern bestätigt (siehe Abbildung 14 a, 15 a, 16 a). Die heute übliche MENGHINI-Punktionsmethode wurde angewandt und anhand der somit gewonnenen Gewebezylinder wurde die altersabhängige Veränderung des Leberbindegewebes beurteilt. Es konnte weder für die zentralen noch für die peripheren Bindegewebsanteile des Leberparenchyms eine signifikante Vermehrung mit zunehmendem Alter festgestellt werden. Im Gegensatz hierzu war die vorgenannte, im Sektionsschnittpräparat festgestellte Zunahme von peripherem und zentralem Bindegewebe jeweils mit Alpha 0, 01 (peripher) und Alpha 0, 05 (zentral) signifikant.

Methodische Fehlerquellen

A. Zufällige einseitige Auswahl der untersuchten Präparatanteile

Von dem zur Untersuchung anstehenden Lebergewebe konnte nur ein Bruchteil morphometrisch untersucht werden. An den Leichenlebern wurde der periphere Organteil vom rechten Leberlappen, dem Ort der üblichen Leberblindpunktion, entnommen, der zentrale Gewebeanteil entstammte aus der Tiefe des Organs. Ebenso wurde bei der Entnahme der Punktionszylinder verfahren.

Die gefärbten und fixierten Präparate wurden insgesamt durchgemustert, und der hierbei gefundene typische Ausschnitt wurde morphometrisch erfaßt. Gefäßlichtungen wurden berücksichtigt, so daß nur der tatsächliche prozentuale Anteil des Bindegewebes am Parenchymgewebe erfaßt wurde.

Dem Ergebnis liegen für jedes Präparat 6 400 Quadrate mit der Seitenlänge von 0, 5 mm als Meßpunkte zugrunde. Diese Verfahrensweise dürfte zu brauchbaren Mittelwerten geführt haben.

B. Zur Repräsentativität der untersuchten Leichenlebern

Die untersuchte Population setzt sich aus einem zufällig sich ergebenden Sektionsgut eines Städtischen Krankenhauses mittlerer Größe in 45 Fällen und dem zufälligen Sektionsgut der Universitätsklinik Mannheim in 25 Fällen zusammen. Ausschlaggebend für die Auswahl waren weder Geschlecht, Alter noch Todesursache, beziehungsweise Grunderkrankungen. Da die Verstorbenen jedoch sämtlich dem städtischen Milieu entstammen, kann nicht von einer Repräsentativität aus ökologischen Lebensräumen (Stadt versus Land) ausgegangen werden. Ein Zusammenhang zwischen der ökologischen Umwelt und den Leberbefunden kann jedoch a priori nicht ausgeschlossen werden.

In 57 Fällen (siehe Abbildung 5) lagen mikroskopisch bzw. makroskopisch pathologische Leberbefunde vor, wobei in 2 Fällen die Lebererkrankung ursächlich zum Tode geführt hat, während die übrigen pathologischen Befunde im Rahmen einer anderen Grunderkrankung zu sehen sind.

Bei 8 der zur Sektion kommenden Leichen lag ein unnatürlicher Tod infolge Suicid bzw. Unfall vor. Hier und in 5 weiteren Fällen konnte kein pathologischer Leberbefund erhoben werden.

Naturgemäß war die Altersgruppe des Seniums mit der Anzahl von 41 überrepräsentiert gegenüber dem Altersaufbau der Bevölkerung. Das Geschlechtsverhältnis beträgt männlich zu weiblich = 43 : 27 (siehe Abbildung 2).

Um die Ergebnisse in ausreichendem Maße zu bestätigen, sollten entsprechende Untersuchungen an einem noch größeren Sektionsgut durchgeführt werden und dabei gesunde mit krankhaft veränderten Lebern verglichen werden.

In diesem Falle könnte die Frage beantwortet werden, ob Leberpunktate hinsichtlich ihrer repräsentativen Aussagekraft bezüglich der Bindegewebsvermehrung zu verwerten sind. In mehreren Arbeiten wird dies, vor allem bei Punktaten aus cirrhotisch veränderten Lebern, in Frage gestellt (2, 3, 4, 33, 49). H. LINDNER hat in 20 % falsch-negative Ergebnisse bei der Auswertung von Leberblindpunktaten bei Lebercirrhose angegeben (19). Unsere Ergebnisse bei den Leberpunktionen bestätigen dies in der Tendenz.

Bei weiteren Untersuchungen über Menge und Lokalisation des Bindegewebes der Leber müßte die in dieser Arbeit festgestellte altersabhängige Bindegewebszunahme Eingang finden, unabhängig davon, ob ein krankhafter oder unauffälliger Leberbefund vorliegt.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit weist auf die Bedeutung der Bindegewebsverteilung in der menschlichen Leber hin.

Im Lichtmikroskop wird mit Hilfe einer Netzstrichplatte morphometrisch an histologischen Lebergewebsschnitten der Bindegewebsgehalt der Organperipherie mit dem des Organzentrums verglichen. Primär Alter und Geschlecht, aber auch Sektionsergebnisse und Todesursache der Patienten werden in der Arbeit berücksichtigt.
Bei 25 der 70 untersuchten Lebern werden zusätzlich zu den nach einem strengen topographischen Schema gewonnenen und stets gleich aufgearbeiteten Leberschnitten aus Organperipherie und Organzentrum Feinnadelpunktionen entnommen und gleichfalls auf Bindegewebsgehalt und Bindegewebsverteilung untersucht.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß mit zunehmendem Alter der durchschnittliche Bindegewebsgehalt in den untersuchten Lebern zunimmt, wobei sich Organperipherie sowie Organzentrum im Wesentlichen entsprechen. Organperipherie einschließlich Kapselgewebe enthalten in 85,7 % der untersuchten Lebern mehr Bindegewebe als das Organzentrum. Die Differenz der Bindegewebsmenge nimmt mit steigendem Alter zugunsten der Organperipherie zu.
Der Anteil des Kapselbindegewebes allein ist dagegen bei steigendem Alter nur geringfügig vermehrt.

Bei den parallel durchgeführten Untersuchungen an je 25 Leberpunktaten aus Organzentrum und Organperipherie lassen sich die an den Schnittpräparaten gewonnenen Erkenntnisse nicht bestätigen.

Auf mögliche Fehlerquellen in der Methodik wird hingewiesen. Ebenso auf die sich aus der vorliegenden Untersuchung ergebenden Probleme und Perspektiven.

LITERATURVERZEICHNIS

1. BARGMANN, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Thieme-Verlag Stuttgart, 7. Auflage (1977) S. 448

2. BAUCH, K., BÜTTNER, W., WINKELVOSS, H., LEWECKI, J., DEMPE, A. und ZIMMERMANN, S.: Quantitative Beziehungen zwischen Immunglobulinen und histologischen Befunden bei chronischen Lebererkrankungen. Dt. Gesundh.-Wesen 29 (1974) H. 10.

3. BAUCH, K. und BÜTTNER, W.: Zur Bedeutung der perkutanen Leberbiopsie und Laparoskopie für die Diagnostik der Fettleber ohne und mit Veränderung des Mesenchyms. Dt. Gesundh.-Wesen 30 (1975) H. 48.

4. BOTHE, E.: Leberzirrhose, ein Zufallsbefund? Dt. Gesundh.-Wesen 31 (1976) H. 34.

5. EISENBURG, S., DERLATH, S. und LINDNER, H.: Klinische Hepatologie. Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach a.d.Riss (1977).

6. GHON, A.: In: Aschoff L., Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Fischer-Verlag, Jena (1928) 7. Aufl.

7. GHOSH, M.L. und EMERY, J.L.: The connective tissue in livers of children. J. clin. Path. 23 (1970) S. 599 - 603.

8. HÄMMERLIN, G.: Numerische Mathematik I. B. I, Hochschultaschenbücher, Bd. 498 (1970).

9. HILT, G.: Die chronisch-aggressive Hepatitis - eine manchmal nicht erkannte Erkrankung? Dtsch. med. Wschr. 99 (1974) S. 1 313 - 1 315.

10. HOECHT, W.: Indikation und Wert der Leberdirektpunktion in der pneumologischen Diagnostik. Med. Klin. 69 (1974) S. 191 - 194.

11. HOLLE, G. und SORGER, K.: Die unspezifischen Reaktionen der Leber im Biopsiepräparat. Dtsch. Z. Verdau.-u. Stoffwechselkrankh. 32 (1974) H. 4.

12. HOLLE, G.: Die Leberzirrhose - Klassifikation, Ätiologie, Pathogenese, Progredienz, Reversibilität. Zschr. Innere Med. 32 (1977) H. 1.

13. HÜBNER, K.: Die formale Pathogenese als Einteilungsprinzip der Leberzirrhosen. Therapiewoche 36 (1974) S. 3 848 - 3 859.

14. HUTTERER, F.: Kollagenstoffwechsel beim chronischen alkoholischen Leberschaden. Kongreßbericht Dr. Falk 1 (1970) S. 131 - 135.

15. KABOTH, U., KLINGE, O., SCHOBER, A., WINCKBER, K. und GRENTZFELDT, W.: Leberbioptische Langzeituntersuchungen bei klinisch Gesunden mit Hepatitis-Bs-Antigen. Dtsch. med. Wschr. 101 (1976) S. 1 259 - 1 260.

16. KIRCHNER, R., KALBFLEISCH, H. und HORT, W.: Morphometrische Untersuchungen über den Parenchymgehalt zweier sehr kleiner zirrhotischer Lebern. Leber-Magen-Darm 8, Nr. 2 (1978) S. 74 - 77.

17. KNOLLE, J., FÖRSTER, E., ROESSNER, A., THEMANN, H., HÖHN, P. und MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.-H.: Die nichtzirrhotische portale Fibrose (hepatoportale Sklerose) nach chronischer Arsenvergiftung. Dtsch. med. Wschr. 99 (1974) S. 903 - 908.

18. LEONHARDT, H.: Histologie und Zytologie des Menschen. Thieme-Verlag Stuttgart, 3. Aufl. (1971) S. 354.

19. LINDNER, H.: Grenzen und Gefahren der perkutanen Leberbiopsie mit der Menghininadel. Dtsch. med. Wschr. 92 (1967) S. 1 751

20. LINDNER, H.: Die perkutane Leberbiopsie mit der Menghininadel. Med. Welt (1962) S. 2 265

21. LINDNER, H.: Laparoskopie und Leberbiopsie. Verlag Gerhard Witzrock (1975)

22. LINDNER, H.: Technik der perkutanen Leberbiopsie nach Menghini. Dtsch. med. Wschr. 96 (1971) S. 1 766

23. LINDNER, H.: Das Recht der perkutanen Leberbiopsie. Med. Klin. 66 (1971) S. 924

24. MAGARI, S.: Die Rolle des Bindegewebes und der Lymphgefäße in der Mikrozirkulation der Leber. Anat. Anz. 123 (1) (1968) S. 46 - 58

25. MENGHINI, G.: Uneffectivo progresso nella technica della punctura-biopsia del fegato. Rass. Fisiopat. clin. ter. 29 (1957) S. 756

26. PETZOLD, H. und ROGOS, R.: Chronische Lebererkrankungen mit negativen Laboratoriumsbefunden. Ztschr. inn. Med. 30 (1975) H. 11

27. POPPER, H.: Kollagenstoffwechsel in der Leber. Kongreßbericht Dr. Falk 6 (1973)

28. POPPER, H.: Hepatic fibrosis mechanism, dynamics and clinical consequences. Leber, Magen, Darm 8, Nr. 2 (1978) S. 65 - 72

29. POPPER, H. und UDENFRIEND, S.: Hepatic fibrosis - correlation of biochemical and morphologic investigations. Am. J. Med. 49 (1970) S. 707

30. POPPER, H. und KENT, G.: Cirrhosis. Clinics in Gastroenterology. Vol. 4 No. 2 (1975)

31. POPPER, H.: Das Problem der Einteilung der Lebercirrhosen. Wiener Klin. Wschr., Wien 77 (1965) S. 352

32. POPPER, H.: Pathogenese und Klassifizierung der Lebercirrhose. Med. Klinik Stuttgart 64 (1969) S. 89

33. POTT, G., EBERHARDT, G. und GERLACH, U.: Zur Beurteilung der Mesenchymreaktion bei Patienten mit chronischen Leberkrankheiten. Ztschr. f. Gastroenterologie Nr. 1, 16 (1978) S. 32 - 37

34. RÖSSLE, R.: Entzündungen der Leber. In: Henke, F. und Luborsch, O. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Springer-Verlag Berlin, Bd. 5/1 (1930) S. 243

35. ROBBINS, S. L.: Pathologic basis of disease. Je. ed. Saunders Company, Philadelphia (1974)

36. ROSCHLAU, G.: Die alkoholische Zirrhose aus bioptischer Sicht. Dt. Gesundh.-Wesen 32 (1977) H. 26

37. SHERLOCK, S.: Diseases of the Liver and Biliary System 4th Ed. Blackwell, Oxford (1971)

38. STÖHR v. MÖLLENDORF: Lehrbuch der Histologie und der mikroskopischen Anatomie des Menschen, neubearbeitet von Goerttler, K. Gustav-Fischer-Verlag Stuttgart, 29. Aufl. (1963) S. 353

39. STÖTZNER, H.: Zur Diagnostik der chronischen Leberschädigung. Dt. Gesundh.-Wesen 29 (1974) H. 45

40. STOCKINGER, L.: Disse'scher Raum und Bindegewebszelle in der menschlichen Leber. Verh. d. Anat. Ges. 61 (1966) S. 545 - 551

41. THALER, H.: Leberbiopsie. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1969) 195 ff.

42. THALER, H.: Ätiologie und Pathogenese der Leberzirrhosen. Dtsch. med. J. 19 (1968) S. 369

43. THALER, H.: Leber- und Nierenbiopsie mit der Menghini-Nadel. Monatskurse für die ärztliche Fortbildung 26 (1976) Nr. 3

44. THALER, H. und JAWITZ, J.: Die Leberbiopsie. Internist 11 (1970) S. 364

45. THALER, H.: Morphologische Befunde bei chronischer Alkoholintoxikation. Kongreßbericht Dr. Falk 1 (1970) S. 110 - 115

46. WALLNÖFER, H., SCHMIDT, E. und SCHMIDT, F.W.: Synopsis der Leberkrankheiten. Thieme-Verlag Stuttgart (1974) S. 16

47. WEIZEL, A.: Leberbiopsie. Diagnostik 5 (1972) S. 114

48. WURSTER, K.: Morphologie der alkoholisch bedingten Leberparenchymschädigung. Therapiewoche H. 51 (1974) S. 6 013 - 6 022

49. VIDO, I., SCHMIDT, E. und SCHMIDT, F.W.: Die Leberzirrhosen. Ihr morphologisches und klinisch-chemisches Bild. Z. Gastroenterologie 12 (1974) S. 51

Herrn Prof. Dr. med. K. R. LOEWE danke ich für die freundliche Überlassung des Themas, für sein großes Verständnis gegenüber dem in wissenschaftlicher Betätigung Unerfahrenen, sowie für seine hilfreichen Anregungen.

Herrn Oberarzt Dr. med. H. H. MÜLLER der pathologischen Abteilung des Lehrkrankenhauses Friedrichshafen danke ich für die in vieler Hinsicht geleisteten Ratschläge und Hilfeleistungen.

Den Damen und Herren des pathologischen Institutes des Lehrkrankenhauses Friedrichshafen danke ich für die Hilfe bei der Gewinnung und histologischen Aufarbeitung der Leberpräparate.

LEBENSLAUF

Am 4.9.1951 wurde ich, Tilman Hilber, in Augsburg als Sohn des damaligen Privatdozenten Prof. Dr. med. Hermann Hilber und seiner Frau Dr. med. Agathe Hilber, geborene Freiin von Schnurbein geboren.

In München besuchte ich die Grundschule und die ersten Jahre des Gymnasiums, während ich 1972 das Abitur im humanistischen St. Michaels-Gymnasium in Metten ablegte. Anschließend begann ich das Medizinstudium an der Universität Tübingen und legte dort die ärztliche Vorprüfung sowie den ersten und zweiten Teil des ärztlichen Staatsexamens ab. Im Anschluß daran begann ich im Herbst 1977 im akademischen Lehrkrankenhaus Friedrichshafen der Universität Tübingen die Ausbildung des praktischen Jahres. Am 18. Oktober 1978 legte ich dann das dritte ärztliche Staatsexamen ab und erlangte die Approbation.

Nach einer viermonatigen Tätigkeit als Assistenzarzt in der Anästhesiologischen Abteilung des Lehrkrankenhauses Friedrichshafen wechselte ich im Frühjahr 1979 in die Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der Technischen Universität München.

Im Juli 1980 erfolgte die Einberufung zur Bundeswehr als Wehrdienstleistender. Derzeit bin ich als Stabsarzt bei Professor Lesoine in der Abteilung für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Bundeswehrkrankenhauses München, Cincinattistraße, eingesetzt.